

科学家在康定鼠尾草中发现新颖的松香烷类T-型钙通道激动剂

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/5930.html>

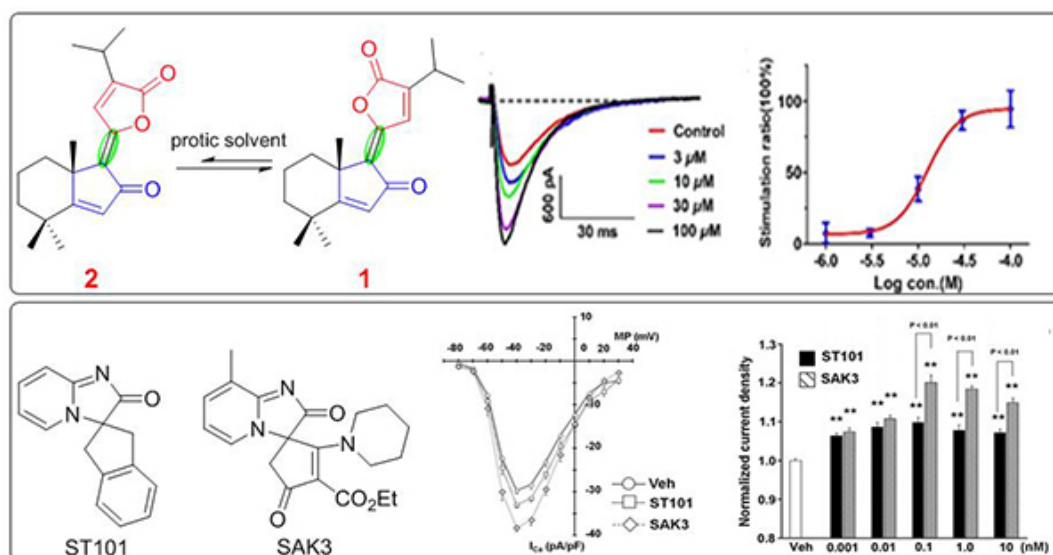
本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

科学家在康定鼠尾草中发现新颖的松香烷类T-型钙通道激动剂。从特色药用植物类群中发掘结构新颖、活性显著的化合物是创新药物研发的重要源头。鼠尾草属(Salvia)植物是全世界应用最为广泛的药用植物类群之一，其属名Salvia一词最早源于拉丁文salvare，寓意治愈;而该属植物也多具有活血化瘀、活络通痹、解毒凉血、消肿止痛、抗菌、安定神经、缓解头痛等多种功效。中国科学院昆明植物研究所重要类群植物化学及功能研究团队许刚研究组长期从事鼠尾草属植物中二萜类化学成分及其生物活性的研究，先后对12种鼠尾草属植物开展了深入研究，并取得了一系列原创性成果，先后在Org. Lett, Chem. Commun.和Org. Chem. Front.等杂志上发表研究论文20多篇，获授权专利多项。

康定鼠尾草(S. prattii)在藏药中可作为丹参(S. miltiorrhiza)替代品使用，然而其化学成分及功能却鲜有报道。该次研究从康定鼠尾草中发现了一对源自常规松香烷二萜B、C环裂环重排而得到的新颖松香烷型顺-反互变异构体，Salpratrolactones A和B。与典型松香烷型二萜的6/6/6骨架不同，这两个化合物具有独特的6元骈5元环，并通过碳碳双键连接一个-内酯环。一般来说，自然界中的顺-反异构体基本保持相对稳定的构型，只有在加热等条件下才会发生相互转变。有趣的是Salpratrolactone A和B在质子性溶剂中(如甲醇)可以发生顺-反相互转变，而在惰性溶剂(如氯仿)中则保持稳定。这很可能是C-8/9/7的，不饱和酮结构片段与质子溶剂发生Michael加成，随之C-8和C-9位形成可自由旋转的单键中间体，从而发生互变。

与中科院昆明动物研究所副研究员年寅合作发现，Salpratrolactones A和B及其混合物能同等程度增强Cav3.1 T-型钙通道(TTCC)峰值电流，且Salpratrolactones A对Cav3.1TTCC电流的增强作用在1-100 μ M浓度范围内成剂量效应关系，EC₅₀为12.48 μ M。TTCC(Cav3.1-3.3)属于低电压门控钙离子通道(Low-Voltage Gated Calcium Channel)，是目前疼痛、失神癫痫及帕金森氏病药物研发的重要靶点。近期研究表明TTCC激活剂(SAK03和ST101)可以改善艾尔斯海默症(AD)模型动物受损的认识功能。与乙酰胆碱酯酶和NMDA受体抑制剂类药物作用机制不同，激活胆碱能神经元突触前T-型钙通道(Cav3.1和3.3)可以促进乙酰胆碱释放，活化突触后钙调蛋白依赖性蛋白激酶(CaMKII)并进一步诱发Rpt6磷酸化，加速淀粉样蛋白-等错误折叠蛋白的降解，从而达到治疗AD的效果。此外，TTCC激活剂ST101在与多奈哌齐联合使用治疗AD的美国临床研究中表现出了较好安全性及有效性。因此，激活T-型钙通道已经成为一种治疗AD的新策略。值得指出的是，合成激活剂SAK3(比ST101的活性更强)在饱和浓度是仅仅增强20%左右的Cav3.1TTCC峰值电流，且不成量效关系。而Salpratrolactone A在10 μ M时可以使Cav3.1TTCC峰值电流增强30%，而在100 μ M可以使电流翻倍，说明Salpratrolactones A激活Cav3.1TTCC的作用机理独特，值得深入研究。

综上所述，Salpratolactone A和B是第一对松香烷型顺-反异构体，也是首次报道的Cav3.1TTCC天然激活剂。此外，与现在仅有的两个合成类TTCC激活剂相比，Salpratolactone A和B不仅有不同的结构类型，而且作用机制完全不同。上述发现为TTCC激动剂提供了新的结构模板，也为鼠尾草属植物活性成分研究打开了一个新的方向。以上研究成果以Salpratolactones A and B: A Pair of cis-trans Tautomeric Abietanes as Cav3.1 T-Type Calcium Channel Agonists from *Salvia prattii* 为题发表于Organic Letters 杂志(doi.org/10.1021/acs.orglett.9b01527)。昆明植物所博士夏凡和昆明动物所硕士李文艳是论文的共同第一作者。



Salpratolactones

A/B与ST10和SAK3的结构及活性对比(合成分子ST10和SAK3数据参考自：Neuropharmacology. 2017, 117, 1-13.)

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发